

Intensywna opieka w okresie przełomu miastenicznego

Intensive care of myasthenic crisis

Andrzej Opuchlik

Oddział Intensywnej Opieki Neurologicznej Kliniki Neurologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

Słowa kluczowe: miastenia, przełom miasteniczny, niewydolność oddechowa

Key words: myasthenia, myasthenic crisis, respiratory failure

Przełom miasteniczny (kryza miasteniczna) to szybkie i ciężkie narastanie objawów miastении, prowadzące do niewydolności oddechowej [1]. Co piąty chory z miastenią ma co najmniej jeden przełom w życiu, a jeśli chorobie towarzyszy grasiczak, to ryzyko wystąpienia kryzy wynosi 50%. Objawom niewydolności oddechowej zazwyczaj towarzyszy uogólnione osłabienie mięśni oraz masywny zespół opuszkowy i zaburzenia połykania. Przełom miasteniczny najczęściej występuje u chorych z uogólnioną miastenią, wyjątkowo zdarza się u pacjentów z miastenią ogniskową, a jeśli, to zlokalizowaną w obrębie mięśni gardła i krtani [2]. Przełom może być spowodowany przez wiele czynników: infekcje (30–40%), zachłyśnięcie, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zmiany w dawkach i sposobie przyjmowania leków, znaczny wysiłek fizyczny, stres, ciężę, podanie leków nasilających blok nerwo-mięśniowy [2]. Jednak w 30–40% przypadków przyczyna przełomów pozostaje nie znana. Większość kryz ma miejsce w ciągu pierwszych 2 lat choroby, szczególnie zaś w roku pierwszym.

Ostatnie kilkadziesiąt lat przyniosło ogromny postęp w leczeniu i zmniejszenie śmiertelności chorych z przełomem miastenicznym, przede wszystkim dzięki wprowadzeniu sztucznej wentylacji. Do śmierci dochodzi przede wszystkim u osób w wieku podeszłym, ze współistniejącymi innymi ciężkimi schorzeniami. Obecnie śmiertelność w przełomie miastenicznym ocenia się na 3–10%, w porównaniu z 70% w epoce sprzed zastosowania respiratorów do wentylacji inwazyjnej [3, 4].

Chory w przełomie miastenicznym wymaga bezwzględnej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii; najlepiej, jeśli leczenie prowadzi lekarz intensywnista neurolog lub anestezjolog, wspierany przez doświadczanego konsultanta neurologa. Niezbędna jest również opieka wykwalifikowanych pielęgniarek i fizjoterapeutów z praktyką w fizjoterapii oddechowej.

Leczenie chorych w okresie przełomu ma cztery zasadnicze cele:

- leczenie stanu zagrożenia życia, przede wszystkim niewydolności oddechowej;
- identyfikację i eliminację czynników wywołujących przełom miasteniczny;
- leczenie farmakologiczne miastении;
- ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań i ich intensywne leczenie.

Leczenie niewydolności oddechowej

W większości przełomów miastenicznych, u chorego z zagrażającą niewydolnością oddechową, do ostatecznego

go załamania na ogół dochodzi nagle, a chory może wymagać pilnej intubacji i zastosowania sztucznej wentylacji. Wymagana jest zatem uważna obserwacja stanu klinicznego chorego, stałe monitorowanie jego podstawowych parametrów życiowych: częstości oddechów i pracy serca, ciśnienia tętniczego, tak aby — jeśli to możliwe — uprzedzić kryzys i zawczasu wybrać moment planowej intubacji oraz wdrożenia wentylacji wspomaganej. Pulsoksymetria pozwala na bieżąco śledzić stopień utlenowania krwi, lecz ostatecznie to jedynie badanie gazometryczne krwi tętniczej umożliwia pełną ocenę stanu wydolności oddechowej chorego. Należy jednak pamiętać, że istotne odchylenia w badaniu gazometrycznym pojawiają się dopiero w zaawansowanej niewydolności oddechowej i na ogół — jeśli są stwierdzane — wymagają błyskawicznej reakcji, intubacji chorego i podłączenia do respiratora. W ocenie stopnia niewydolności oddechowej szczególnie ważną rolę mogą odegrać powtarzane co godzinę badania parametrów spirometrycznych (pojemności oddechowej TV, pojemności życiowej VC, maksymalnego ciśnienia wdechowego ($P_{i_{max}}$) i wydechowego ($P_{e_{max}}$) oraz maksymalnej wentylacji minutowej MVV). Wykonanie tych badań bywa jednak trudne dla chorych z zagrażającą niewydolnością oddechową i zespołem opuszkowym oraz może być obarczone znacznym błędem pomiaru [5].

Wentylacja nieinwazyjna — jak dotychczas — nie znalazła szczególnego zastosowania w leczeniu przełomów miastenicznych z powodu współistniejącego zespołu opuszkowego. Chorzy w przełomie wymagają intubacji dotchawiczej przez usta i wentylacji inwazyjnej. Do intubacji służą rurki z mankietem niskociśnieniowym, a wentylację rozpoczyna się na ogół trybem SIMV lub rzadziej PSV. Pojemność pojedynczego wdechu ustala się na 8–10 ml/kg mc., wspomaganie ciśnieniem oddechu własnego na 8–15 cm H_2O , stężenie tlenu w mieszance oddechowej rzadko musi przekraczać 30% [4].

Jeśli obecność rurki intubacyjnej w drogach oddechowych jest źle tolerowana przez chorego, konieczne bywa zastosowanie płytkiej sedacji (wlew z midazolamu lub propofolu). W okresie zależności od respiratora należy odstawić leki cholinergiczne na co najmniej 72 godziny (*drug holidays*). Po tym okresie należy prowadzić codzienną ocenę spirometryczną parametrów oddechowych chorego, najlepiej bez i po podaniu leków cholinergicznych. Wraz z następującą poprawą nie należy nadmiernie przedłużać okresu zależności od respiratora i czasu trwania intubacji, jednak nie powinno się również forsować uwolnienia chorego od respiratora już przy pierwszych oznakach poprawy stanu. W leczeniu przełomów należy wręcz obligatoryjnie założyć, że chory, bez względu na znamiona poprawy stanu, będzie sztucznie wentylowany

Tabela 1. Objawy zagrażającej niewydolności oddechowej

Duszność przy niewielkim wysiłku
Niepokój i pobudzenie
Tachykardia ($> 100/\text{min}$)
Tachypnoe ($> 20/\text{min}$)
Widoczna praca pomocniczych mięśni oddechowych i unoszenie skrzydełek nosa
Potliwość czoła

Tabela 2. Wskazania do zastosowania wentylacji wspomaganiej**Obiektywne parametry gazometrii krwi tętniczej****Hipowentylacja pęcherzykowa:**

- ciśnienie parcjalne CO_2 — $\text{PaCO}_2 > 50\text{--}60$ mm Hg (śr. 55 mm Hg)
- pH krwi — $\text{pH} < 7,30$

Hipoksemia:

- $\text{PaO}_2 < 50\text{--}60$ mm Hg lub precyzyjniej
- stosunek ciśnienia parcjalego O_2 we krwi tętniczej do koncentracji O_2 w powietrzu wdychanym — $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Obiektywne wyniki badań spirometrycznych**Zaburzenia restrykcyjne:**

- pojemność oddechowa $\text{TV} < 5$ ml/kg mc.
- pojemność życiowa $\text{VC} < 10$ ml/kg mc.
- częstość oddechów $\text{BR} > 35/\text{min}$

Oslabienie mięśni oddechowych:

- maksymalne ciśnienie wdechowe (P_{max}) < 20 cm H_2O
- maksymalna wentylacja minutowa $\text{MVV} < 20$ l/min

przez co najmniej kilka dni, na ogół w okresie leczenia immunomodulacyjnego i początku immunosupresji [3]. Przestrzeganie ustalonych kryteriów ułatwiających decyzję o zaprzestaniu sztucznej wentylacji i potencjalnej ekstubacji ma bardzo istotne znaczenie, ale sprawą nadrzędną jest ocena nasilenia apokamnozy i trwałości poprawy stanu chorego. Co czwartego chorego uda się uwolnić od respiratora już po tygodniu, połowę — po 2 tygodniach, a $\frac{3}{4}$ — po miesiącu. Istotne czynniki ryzyka przedłużonej intubacji (> 2 tyg.) to: wiek ponad 50 lat, znaczna hiperkapnia w okresie poprzedzającym intubację i VC poniżej 25 ml/kg mc. w pierwszym tygodniu prowadzenia sztucznej wentylacji. Ryzyko przedłużonej intubacji wynosiło 0% u chorych bez tych czynników ryzyka, 20% z jednym, 50% z dwoma i 90% z trzema [2].

Podczas odłączenia od respiratora i ekstubacji stosuje się na ogół typowy, ale bardzo wydłużony protokół. Okres swobodnego oddychania na rurce T powinien obejmować przynajmniej 2 interwały podania leku cholinergicznego. Przedwczesna ekstubacja chorego w okresie jego maksymalnych możliwości, wraz z narastającym zmęczeniem, może zakończyć się kolejnym epizodem ostrej niewydolności oddechowej i koniecznością ponownej intubacji. Aby zminimalizować ryzyko powikłań podczas potencjalnej reintubacji, nie powinno się karmić chorego przez kilka godzin po usunięciu rurki.

Zastosowanie nowoczesnych rurek intubacyjnych pozwala uniknąć tracheostomii u zdecydowanej większości chorych, a przedłużona intubacja może trwać nawet kilka tygodni. Tracheostomia w przełomie miastennicznym powinna być wykonywana wyjątkowo i zawsze niestety, należy liczyć się z przejściowym pogorszeniem stanu chorego po tym zabiegu.

Ustalenie i eliminacja przyczyny przełomu miastennicznego

Ponad 1/3 przełomów związana jest z infekcją dróg oddechowych, nierzadko wtórną do zachłyśnięcia [3]. Konieczne należy wykonać zdjęcie przeglądowe płuc i jeśli chory ma kliniczne lub radiologiczne cechy infekcji, powinien otrzymać antybiotyki *i.v.* Zawsze należy wykluczyć poważne zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub zastosowanie leków silnie działających na płytkę motoryczną, przede wszystkim anestetycznych środków zwiotczających,

aminoglikozydów, lidokainy, chinidyny, procainamidu, podawanych *i.v.* soli magnezu. Eliminacja tych leków prowadzi do poprawy stanu chorego. Odstawienie leków cholinergicznym prowadzi do szybkiej poprawy stanu chorych z przełomem cholinergicznym.

Leczenie farmakologiczne i indukcja remisji w przełomie miastennicznym

Dotychczas przeprowadzono niewiele dużych randomizowanych badań klinicznych, które pomogłyby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie o optymalny sposób leczenia przełomów miastennicznych. Mimo to, na podstawie wielu badań z udziałem małych grup pacjentów oraz porozumień ekspertów, udaje się uzyskać dość przejrzysty schemat leczenia przełomu miastennicznego [4].

Szybkie podjęcie leczenia immunomodulującego pozwala skrócić okres zależności od respiratora i ograniczyć ryzyko powikłań. Najczęściej wykonuje się 3–6 plazmaferez, wymieniając pełną objętość osocza co drugi dzień. Poprawa jest obserwowana szybko, już na ogół po drugim zabiegu i utrzymuje się przeciętnie przez 4–8 tygodni. Dożylnie wlewy immunoglobulin (*i.v.* Ig) okazały się podobnie skuteczne, jak plazmaferezy, w leczeniu przełomu miastennicznego. Wprawdzie uważane za bezpieczniejsze w użyciu, wykazują jednak swoje działanie nawet z kilkudniowym, w stosunku do plazmaferez, opóźnieniem. Typowo przetacza się w ciągu 5–6 kolejnych dni po 0,4 g/kg mc. immunoglobulin w każdym wlewie. Długość oczekiwanego okresu poprawy jest podobna i wynosi 4–8 tygodni [6].

W przełomie miastennicznym szybko rozpoczynamy lub kontynuujemy leczenie immunosupresyjne. Na ogół podaje się duże dawki kortykosteroidów, najczęściej do ustnie prednison 1 mg/kg mc. Spodziewany początek ich działania następuje po 2–3 tygodniach. We wczesnym okresie leczenia kortykosteroidami często dochodzi do nasilenia objawów męczliwości, a ich działanie może maskować przebieg lub być przyczyną poważnych infekcji. Udowodniono również skuteczność innych leków immunosupresyjnych w miastennii: azatiopryny, cyklosporyny, cyklofosfamidu, metotreksatu, mykofenolatu mofetilu [6]. Wszystkie one jednak dają efekt terapeutyczny po wielu miesiącach stosowania, a już znacznie wcześniej mogą zwiększać ryzyko poważnych infekcji. Naszym zdaniem, decyzja o ich szybkim włączeniu nie może być pochopna i należy ją ściśle uzależnić od stanu chorego, wycofania się z wentylacji zastępczej i pełnego ustąpienia objawów infekcji. Rozsądne wydaje się poczekanie z podawaniem leku, aż chory opuści oddział intensywnej opieki

Ograniczenie ryzyka powikłań i ich intensywne leczenie

Jeśli chory z miastenią ma dysfagię i nie jest w stanie dobrze odkrztuszać, pomimo stosowanej fizjoterapii, nie wolno podejmować prób karmienia, należy założyć zgłębnik nosowo-żołądkowy i tą drogą podawać leki oraz żywność chorego. Karmienie przez zgłębnik jest konieczne u chorych zaintubowanych. Należy unikać długotrwałego (> 10 dni) stosowania grubych cewników z PCV, lecz wykorzystywać cienkie (10–12 Ch) cewniki poliuretanowe lub silikonowe.

W celu obniżenia ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy stosować leki działające osłonowo na śluzówkę żołądka.

Stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum sprzyja kolonizacji jelita grubego grzybami i bakteriami beztlenowymi. Każdy przypadek biegunki, która nie jest spowodowana zbyt intensywnym podawaniem diety przemysłowej, powinien być weryfikowany i leczony przyczynowo.

Ograniczenie sprawności i unieruchomienie chorych w przełomie miastenicznym zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Chorzy obowiązkowo powinni otrzymywać profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych podskórnie w dawkach zalecanych dla chorych umiarkowanego ryzyka.

Podstawowym powikłaniem układu oddechowego u chorych w kryzie miastenicznej jest zależne od respiratora zapalenie płuc. Jako infekcja szpitalna, wymaga natychmiastowej weryfikacji i intensywnego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania. Znacznie rzadziej przyczyną hipoksemii, wymagającej zastosowania wysokich stężeń tlenu w mieszance oddechowej, może być zatorowość płucna. Jej leczenie powinno być zgodne z ogólnie przyjętymi standardami.

Fizjoterapia i właściwa pielęgnacja pozwalają ograniczyć ryzyko powstawania odleżyn oraz przyspieszają powrót do zdrowia i odzyskanie sprawności przez chorego.

Niektórzy chorzy w przełomie miastenicznym zdradzają objawy niepokoju lub wahania nastroju i w związku z tym mogą wymagać niewielkiej sedacji. Bardzo ważne jest, aby wszystkim pacjentom dokładnie wytłumaczyć istotę choroby i pomyślną — na ogół — perspektywę powrotu do zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Berrousot J., Baumann I., Kalischewski P. i wsp. Therapy of myasthenic crisis. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1228–1235.
2. Thomas C.E., Mayer S.A., Gungor Y. i wsp. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253–1260.
3. Juel V.C. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin. Neurol.* 2004; 24: 75–81.
4. Kirmani J.F., Yahia A.M., Quereshi A.I. Myasthenic Crisis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2004; 6: 3–15.
5. Juel V.C., Massey J.M. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2005; 7: 3–14.

Adres do korespondencji: dr Andrzej Opuchlik
 Oddział Intensywnej Opieki Neurologicznej
 Klinika Neurologii
 Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 tel.: 0 22 599 29 91, faks: 0 22 599 18 57
 e-mail: andrzej.opuchlik@wum.edu.pl